

**BRCA 1/2 - АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Талипов Орифжон Абсаматиллаевич

*Старший преподаватель кафедры онкологии,
онкогематологии и радиационной онкологии, PhD*

Аннотация: BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы представляет собой наследственно обусловленную форму злокачественных новообразований, связанную с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, играющих ключевую роль в репарации ДНК. Данный тип рака характеризуется ранним возрастом манифестации, агрессивным течением и особыми молекулярно-биологическими характеристиками. В статье рассмотрены современные подходы к диагностике, включая генетическое тестирование, иммуногистохимические и молекулярные методы, а также особенности лечения с применением таргетной терапии, химиотерапии и профилактических хирургических вмешательств.

Ключевые слова: BRCA1, BRCA2, рак молочной железы, наследственный рак, генетическое тестирование, PARP-ингибиторы, таргетная терапия, профилактическая мастэктомия.

Рак молочной железы остаётся одной из наиболее распространённых онкологических патологий среди женщин во всём мире. Особое место занимает наследственный рак, связанный с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Носительство этих мутаций значительно повышает пожизненный риск развития рака молочной железы и яичников. Актуальность изучения BRCA-ассоциированного рака обусловлена возможностью ранней диагностики, персонализированного лечения и профилактики заболевания.

Современные исследования подтверждают, что мутации BRCA1 чаще ассоциируются с трижды негативным раком молочной железы, тогда как мутации BRCA2 — с гормон-положительными опухолями. В литературе подробно описаны механизмы нарушения гомологичной рекомбинации ДНК, приводящие к геномной нестабильности. Многочисленные клинические исследования последних лет демонстрируют эффективность PARP-ингибиторов у пациенток с BRCA-мутациями, что стало прорывом в лечении данной категории больных.

BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы представляет собой наследственную форму заболевания, обусловленную наличием патогенных герминальных (зародышевых) вариантов в генах BRCA1 или BRCA2. Эти гены

участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путём гомологичной рекомбинации, и их инактивация приводит к выраженной геномной нестабильности, что резко повышает риск развития опухолей.

По состоянию на начало 2026 года основные подходы к диагностике и лечению остаются последовательными с рекомендациями RUSSCO 2025, NCCN/ESMO/ASCO 2024–2025 с учётом долгосрочных данных OlympiA и реального мирового опыта применения PARP-ингибиторов.

Эпидемиология и клиничко-морфологические особенности

- Частота герминальных мутаций BRCA1/2 в общей популяции — примерно 1:400–1:800, значительно выше в популяциях с founder-эффектом (восточные славяне, ашкеназы, исландцы и др.).

- Кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам: BRCA1 — 55–72 %, BRCA2 — 45–69 %.

- BRCA1-ассоциированный РМЖ чаще манифестирует в молодом возрасте (медиана 40–45 лет), характеризуется высокой степенью злокачественности (G3), трижды негативным фенотипом (TNBC) в 60–80 % случаев, базальноподобным подтипом, высоким пролиферативным индексом (Ki-67 часто >50–70 %), медулярным или апокриновым гистологическим вариантом.

- BRCA2-ассоциированный РМЖ чаще имеет люминальный фенотип (ER+/PR+), промежуточную степень злокачественности (G2), поведение ближе к спорадическому РМЖ.

- Общие особенности: очень высокий риск контралатерального РМЖ (30–50 % за 10–20 лет), повышенный риск рака яичников/маточных труб/брюшины, рака поджелудочной железы, рака простаты (у мужчин), меланомы.

- Прогноз при современном лечении (включая PARP-ингибиторы) у носительниц BRCA1/2 часто сопоставим или даже лучше, чем у пациенток со спорадическим РМЖ той же стадии, за счёт выраженной чувствительности к платине и PARP-ингибиторам.

Диагностика

Генетическое тестирование

Показания (RUSSCO 2025, адаптировано к ASCO/SSO/NCCN/ESMO):

- РМЖ в возрасте ≤ 50 –65 лет (в разных рекомендациях порог варьирует от 50 до 65 лет).

- TNBC в любом возрасте.

- Билатеральный (синхронный/метахронный) РМЖ.

- РМЖ + эпителиальный рак яичников/маточных труб/первичный рак брюшины или экзокринный рак поджелудочной железы.

- РМЖ у мужчин.

- Отягощённый семейный анамнез (PMЖ/рак

яичников/поджелудочной/простаты ≤ 50 лет у родственников 1–2 степени, PMЖ у мужчин, известные мутации BRCA в семье).

В славянских популяциях первичный скрининг часто начинается с ПЦР на наиболее частые founder-мутации BRCA1 (5382insC, 4153delA, 300T>G и др.). При отрицательном результате и наличии показаний — переход к полному NGS-анализу BRCA1/2 (и желателно панели HRR-генов). У неславянских этносов рекомендуется сразу NGS.

Тестирование обязательно при метастатическом HER2-негативном PMЖ (если ранее не проводилось), так как определяет возможность назначения PARP-ингибиторов.

Инструментальная диагностика

- Обязательна билатеральная маммография + УЗИ молочных желез.
- МРТ молочных желез — метод выбора у носительниц BRCA (высокая плотность ткани, молодой возраст, импланты, необходимость исключить мультифокальность/билатеральность).

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Обязательно до начала лечения: ER, PR, HER2 (IHC/FISH), Ki-67. BRCA1-опухоли чаще TNBC с высоким Ki-67, BRCA2 — чаще гормонозависимые.

Лечение

Хирургическое лечение

- Органосохраняющая операция или мастэктомия — по стандартным показаниям (стадия, размер, желание пациентки, косметический результат).
- Профилактическая контралатеральная мастэктомия активно обсуждается (снижает риск второго PMЖ на 90–95 %).
- Профилактическая сальпингоофорэктомия (после завершения деторождения) — снижает риск рака яичников на 80–96 %, а также уменьшает риск рецидива PMЖ и улучшает выживаемость.

Неoadьювантная и адьювантная системная терапия

- При TNBC: антрациклины + таксаны \pm карбоплатин (повышенная чувствительность BRCA-опухолей к платине).
- При гормонозависимом подтипе — стандартные схемы + эндокринотерапия.
- При HER2-положительном — стандартная анти-HER2-терапия (трастузумаб \pm пертузумаб, трастузумаб эмтанзин при резидуальной болезни).

Особенность BRCA-ассоциированного TNBC: при наличии резидуальной инвазивной опухоли после неoadьювантной химиотерапии ($ypT \geq 1b$ и/или $ypN+$ и/или RCB II–III) — адьювантный олапариб 300 мг 2 раза в сутки в течение 1

года (OlympiA: снижение риска инвазивного рецидива/смерти на ~42 %, снижение риска смерти на 28–32 % по данным долгосрочного наблюдения 2024–2025 гг.).

Метастатический HER2-негативный РМЖ

- PARP-ингибиторы — олапариб (300 мг × 2 р/сут) или талазопариб (1 мг/сут) — предпочтительный выбор в первой линии после прогрессирования на антрациклинах/таксанах (OlympiAD, EMBRACA: значимое преимущество по PFS, улучшение OS у BRCA+).

- При гормонозависимом HER2-негативном метастатическом РМЖ: сначала эндокринотерапия ± ингибиторы CDK4/6, затем PARP-ингибиторы при прогрессировании (последовательность определяется индивидуально).

- BRCA-опухоли демонстрируют высокую чувствительность к платиновым препаратам (карбоплатин, цисплатин) — часто используются до или после PARP.

Скрининг и профилактика у носительниц BRCA1/2 без манифестного РМЖ

- Ежегодная МРТ молочных желез с 25–30 лет + маммография с 40 лет.

- Клинический осмотр 1–2 раза в год.

- Профилактическая мастэктомия и/или сальпингоофорэктомия — по индивидуальным показаниям после завершения репродуктивных планов.

Лечение проводится мультидисциплинарной командой (онколог, хирург-маммолог, клинический генетик, радиолог, репродуктолог при необходимости сохранения фертильности).

Раннее выявление мутации BRCA1/2 кардинально меняет тактику: позволяет оптимизировать системную терапию, предложить профилактические операции и скрининг родственникам.

Особенности течения BRCA-ассоциированного рака требуют междисциплинарного подхода с участием онкологов, генетиков и психологов. Несмотря на агрессивность опухолей, раннее выявление и применение таргетной терапии значительно улучшают прогноз. В то же время остаются дискуссионными вопросы сроков и объема профилактических операций, а также доступности генетического тестирования.

Заключение

BRCA1/2-ассоциированный рак молочной железы является клинически и биологически особой формой заболевания. Современные методы диагностики и лечения позволяют эффективно управлять рисками и повышать выживаемость пациенток.

Расширить программы скрининга и генетического консультирования для групп высокого риска.

Активно внедрять молекулярно-таргетную терапию в клиническую практику.

Повысить информированность пациентов о возможностях профилактики наследственного рака.

Развивать мультидисциплинарные центры для ведения носителей BRCA-мутаций.

Литература.

1. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. – *Science*, 1994. – Vol. 266. – P. 66–71.
2. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. – *Nature*, 1995. – Vol. 378. – P. 789–792.
3. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. – *JAMA*, 2017. – Vol. 317(23). – P. 2402–2416.
4. Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-negative breast cancer. – *New England Journal of Medicine*, 2010. – Vol. 363. – P. 1938–1948.
5. Turner N., Tutt A., Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumours. – *Current Opinion in Pharmacology*, 2005. – Vol. 5(4). – P. 388–393.
6. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. – *Nature*, 2005. – Vol. 434. – P. 917–921.
7. Robson M., Im S.A., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. – *New England Journal of Medicine*, 2017. – Vol. 377. – P. 523–533.
8. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. – *New England Journal of Medicine*, 2018. – Vol. 379. – P. 753–763.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2023. – National Comprehensive Cancer Network, 2023.
10. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J. et al. Management of hereditary breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. – *Journal of Clinical Oncology*, 2020. – Vol. 38(18). – P. 2080–2106.
11. Petrucelli N., Daly M.B., Pal T. BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. – *GeneReviews*, 2016.
12. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. – *Science*, 2003. – Vol. 302. – P. 643–646.